Lane Medical Library

II. innere Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend
(Dirigierender Arzt Dr. Werner Schultz)

Erfolgreiche Anwendung von Neosalvarsan bei leukämischer Tonsillennekrose

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Hellmut Bertheau
aus Hanau, Provinz Hessen-Nassau

Tag der Promotion: 23. 2. 1929

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. v. Eicken

Referent: Prof. Dr. V. Schilling
Korreferent: Geh. Med. Rat Prof. Dr. His

Ueber das Krankheitsbild der akuten Leukämie ist seit seiner Entdeckung durch Friedrich im Jahre 1858 (Virch. Arch. Bd. 12) sehr viel geschrieben worden. Einige größere zusammenfassende Arbeiten (Ebstein, D. Arch. f. kl. Med. 1889 Bd. 44, Fränkel, D. med. Wschr. 1895, Herz in Kraus-Brugsch spez. Path. u. Ther.) und zahlreiche kasuistische Publikationen haben unser Wissen über diese Krankheit derart vervollkommt, daß ihre Symptomatologie als abgeschlossene Wissenschaft gelten darf, zu der schwerlich noch viel Neues hinzukommen wird. Keineswegs der Fall ist dies aber in bezug auf die Aetiologie. Hier vertritt jeder Autor seine eigene Meinung, die sich auf seine eigenen Erfahrungen stützt. So ist auch heute noch jede kasuistische Publikation von großem Wert, die geeignet ist, hier neue Aufklärung zu bringen.

Zu den Hauptkriterien der akuten Leukämie gehörte bis vor kurzem der rasche und unbedingt letale Verlauf der Erkrankung. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der 16 von Ebstein 1889 veröffentlichten Fälle betrug 6 Wochen. Nägeli will die Grenze zur akuten Leukämie bei 6 Monaten ziehen, immer vom Auftreten der ersten klinischen Erscheinungen des Leidens bis zu dessen unabwendbar letalen Ausgang gerechnet. Man ist so weit gegangen, daß man erklärte, in all den Fällen, die langsamer verliefen oder gar zu vorübergelender oder dauernder Heilung kamen, sei die Diagnose zu Unrecht gestellt worden. Das Syndrom der akuten Leukämie ist aber ein so fest umrissenes und gegen das der chronischen so gut abzugrenzen, daß man allein aus ihm unabhängig vom Verlauf die Diagnose stellen kann, wobei die Aetiologie, über die wir ja noch nicht viel Sicheres wissen und die bei verschiedenen äußerlich ähnlichen Fällen auch eine verschiedenartige sein mag, unberücksichtigt bleiben kann.

Einen solchen Fall, der als akute Leukämie angesprochen werden mußte und der, vielleicht infolge der von uns eingeschlagenen Therapie einen bemerkenswerten Verlauf nahm, hatten wir kürzlich auf der zweiten inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses in Westend zu beobachten Gelegenheit.

Am 5. November 1927 wurde bei uns ein 64jähriger Mann mit der Diagnose Plaut-Vincentsche Angina eingeliefert. Er fieberte hoch und machte einen schwerkranken Eindruck, bot also keineswegs das Bild einer Fusospirillose, bei der das Allgemeinbefinden ja kaum gestört zu sein pflegt und auch nur ausnahmsweise höhere Temperaturen vorkommen.

Der Patient gibt anamnestisch an, daß er bis jetzt noch nie ernstlich krank gewesen sei. Vor 5 Jahren seien ihm zuerst die Schwellungen beiderseits am Halse aufgefallen, die seitdem langsam zu ihrer heutigen Größe angewachsen seien. Seit 8 Tagen fühle er sich sehr elend, habe wohl auch Fieber gehabt und röche schlecht aus dem Munde. Seit einigen Tagen sei ihm der Hals zugeschwollen, auch habe sich sein Allgemeinbefinden erheblich verschlechtert.

Bei der Untersuchung lassen sich folgende Befunde erheben:

Es handelt sich um einen 64jährigen, kräftigen Mann (von Beruf Schlosser), dessen Ernährungszustand bereits als reduziert zu bezeichnen ist. Die Haut ist ziemlich blaß, die sichtbaren Schleimhäute schlecht durchblutet. Die Muskulatur ist gut entwickelt, das Fettpolster etwas reduziert, der Knochenbau kräftig. Keine Exantheme, Oedeme, Cyanose, Ikterus und Dyspnoe. Starker Fötor ex ore.

Die Pupillen sind gleichweit und rund und reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Beiderseits beginnender Altersstar, keine Netzhautblutungen. Die Zunge ist feucht und belegt. Die rechte Tonsille weist einen schweren gangränosen Zerfall auf, der auf die Uvula übergreift. Außerdem findet sich eine pfennigstückgroße Nekrose am harten Gaumen. Das gesamte paratonsilläre Gewebe ist stark geschwollen. Beiderseits am Halse ein kleinfaustgroßes, links etwas kleineres Drüsenpaket. Achselhöhle und Leistenbeuge frei. Der Thorax ist breit und gut gewölbt, an der Atmung beteiligen sich beide Seiten gleichmäßig. An Herz und Lungen ist kein pathologischer Befund zu erheben. Das Abdomen ist weich und nirgends druckschmerzhaft. Die Leber ist nicht nachweisbar vergrößert, die Milz ist gut palpabel und überragt bei tiefer Inspiration den Rippenbogen um zwei Querfinger. Am Genitale und After finden sich keine Nekrosen. Am Zentralnervensystem und an den Reflexen ist kein pathologischer Befund zu erheben. Temperatur: 39,4. Puls: 100, gut gefüllt und gespannt. Im Rachenabstrich werden weder Diphtheriebazillen noch Plaut-Vincentsche Fuso-Spirillose nachgewiesen. Im Urin fand sich eine Spur Eiweiß, kein Zucker, im Sediment mäßig viel Epithelien und Leukocyten. Die Blutuntersuchung ergab 62 000 Leukocyten pro Kubikmillimeter, darunter 82% Lymphocyten.

Auf Grund des akuten Beginnes der Erkrankung, des hohen Fiebers und schwer gestörten Allgemeinbefindens, der Nekrosen in Mund und Rachen und des charakteristischen Blutbefundes wurde die Diagnose auf akute lymphatische Leukämie gestellt. Als Therapie wurde neben der rein symptomatischen eine Salvarsankur eingeleitet.

Die Erkrankung nahm folgenden Verlauf:

6. 11. Der Patient fiebert hoch und ist zeitweise sehr unruhig. Die rechte Tonsille zeigt einen vollkommen gangränösen Zerfall. Die Hinterfläche der Uvula ist schmierig belegt. Sehr starker Fötor ex ore.

7. 11. 0,15 Neosalvarsan. Der Zerfall schreitet weiter fort, die Spitze der Uvula wird nekrotisch.

8. 11. Der Patient hustet große, blutig-nekrotische Gewebsfetzen aus. Das Allgemeinbefinden verschlechtert sich. Blutungszeit: ¾ Minuten.

9. 11. Die rechte Tonsillengegend zeigt eine hämorrhagische Gangränhöhle. Der Patient hustet weiter reichlich nekrotische Gewebsfetzen aus und verliert viel Blut. Das Allgemeinbefinden ist sehr schlecht, die Anämie wird zusehens stärker.

10. 11. Der Patient hat leidlich geschlafen. Immer noch starker Fötor ex ore. Ausgedehnte Nekrosen im Rachen, die in der Hauptsache aus der linken stark geschwollenen Tonsille über die Uvula auf die rechte Tonsille übergreifen. Im direkten Abstrich reichlich Epithelien, Erythrocyten und Coccen. Abends wird 0,45 Neosalvarsan gegeben, worauf der Patient mit lang dauerndem Schüttelfrost reagiert. Die Temperatur steigt auf 39,6. Im Blut 80 000 Leukocyten, darunter 93% Lymphocyten.

11. 11. Patient fühlt sich wohler und kann wieder schlucken. Die Nekrosen im Rachen sind stark zurückgegangen, die Geschwüre reinigen sich. Abends ist Patient fieberfrei.

12. 11. Patient bleibt fieberfrei, die Besserung macht Fortschritte.

13. 11. Der Patient fühlt sich leidlich wohl. Der Appetit nimmt zu, er kann jetzt auch wieder alles essen. Der Rachen ist jetzt frei von Belägen, nur auf der linken Tonsille ist noch ein schmieriger Belagrest. An Stelle der rechten Tonsille befindet sich ein tiefes Ulcus, das noch ein wenig schmierig belegt ist. Die Uvula zeigt einen größeren Defekt.

17. 11. Befinden anhaltend gut, Rachen fast frei, auch die Belagreste sind zurückgegangen. Leukocyten 80 000, darunter 82% Lymphocyten, Erythrocyten 2½ Millionen, Hämoglobin 80%. Der Grundumsatz ist um 30% erhöht.

24. 11. Leukocyten 58 000 mit 93% Lymphocyten. Befinden unverändert gut.

3. 12. Leukocyten 21 000 mit 71% Lymphocyten.

Der Patient bekommt dann eine Serie von 3 Röntgenbestrahlungen der Halslymphknoten und Milz und 3mal 0,3 Neosalvarsan, so daß er im ganzen 1.5 erhalten hat. Das Befinden bessert sich weiter, die Geschwüre im Rachen und auf den Tonsillen reinigen sich, die letzten Belagreste stoßen sich ab. Am 19. 1. kann er geheilt entlassen werden. Die Schwellung der Halslymphknoten ist deutlich zurückgegangen. Im Rachen findet sich anstelle der rechten Tonsille eine mit Granulationen ausgekleidete Höhle. Auf der linken Tonsille ein größeres völlig gereinigtes Ulcus, an der Uvula ein größerer Defekt. Die Milz ist nicht mehr mit Sicherheit palpabel. Im Blut 5000 Leukocyten, darunter 55% Lymphocyten.

Am 8. 3. stellt sich der Patient wieder vor. Der Befund ist unverändert, im Blute 8800 Leukocyten mit 69% Lymphocyten.

Der Patient war ein halbes Jahr nach seiner Entlassung subjektiv und objektiv außer der Lymphdrüsenschwellung und leichten Lymphocytose gesund und hat sogar diese Zeit über wieder gearbeitet. Mitte Juni sollte er sich wieder vorstellen. Am 27. 6. erhielten wir von seinem Sohne die Nachricht, daß er in schwerkrankem Zustande in das Krankenhaus der Stadt Neukölln in Buckow eingeliefert worden sei.. Herr Prof. Dr. Ehrmann, der dirigierende Arzt der dortigen 1. inneren Abteilung, auf der der Patient lag, erlaubte mir, ihn mehrfach zu besuchen und stellte mir auch die dort geführte Krankengeschichte zur Verfügung, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

Der Patient war dort am 27. 6. in somnolenten Zustande eingeliefert worden. Da er obendrein schwerhörig ist, war vorerst an eine Verständigung mit ihm nicht zu denken. Es wurde folgender Befund an ihm erhoben:

Patient in reduziertem Ernährungszustand. Gesicht gerötet, Haut sonst blaß. Starker Dermographismus. Drüsenpakete beiderseits am Halse, bis hinter die Ohren reichend, in der Achselhöhle und Leistenbeuge. Starker Fötor ex ore. Zunge leicht belegt. Der linke Gaumenbogen steht höher als der rechte. Anstelle der rechten Tonsille derbe Narbenstränge. Die linke Tonsille ist in einen walnußgroßen Tumor verwandelt, der zerklüftet und schmierig belegt ist. Das Sternum ist stark klopfempfindlich. Ueber beiden Lungen ist diffuses Giemen zu hören. Das Herz ist leicht nach links dilatiert, der Spitzenstoß ist im 5. Interkostalraum sichtbar, die Töne sind paukend. Das Abdomen ist weich und nirgends druckschmerzhaft. Die Leber ist von derber Konsistenz, ihr unterer Rand ist 3 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen palpabel. Die Milz ist ebenfalls gut palpabel. Rechts Babinski angedeutet, sonst nichts Pathologisches an den Reflexen und Zentralnervensystem.

Im Urin eine Spur Albumen, kein Zucker. Urobilinogen + +. Im Sediment Leukocyten, Erythrocyten und hyaline Zylinder.

Blutbild: rotes Blutbild o. B., keine Anämie. Leukocyten 110 000, darunter 90% Lymphocyten.

Es wurde deshalb die Diagnose auf chronische lymphatische Leukämie gestellt.

Die anfänglich erhöhten Temperaturen gingen bald herunter, das Allgemeinbefinden verschlechterte sich zusehens. Ausgesprochene Nekrosen waren in Mund und Rachen nicht nachweisbar, trotz des starken Fötor, der auch durch eine Alveolarpyorrhoe mäßigen Grades bedingt sein kann, an der der Patient schon früher litt. Die Leukocyten waren am 8. 7. auf 130 000 gestiegen, fielen dann aber infolge der nun einsetzenden Röntgentherapie bis zum 17. 7. auf 83 000 ab. Es wurde dann versuchsweise noch 3mal Neosalvarsan, im ganzen nur 0,45 gegeben, in der Hoffnung, damit trotz des veränderten Krankheitsbildes einen ähnlichen Erfolg wie früher zu erzielen. Der Patient verfiel jedoch weiter und starb am 22. 7. unter zunehmender Benom-

menheit. Eine Sektion konnte aus äußeren Gründen nicht stattfinden. Ich bin jedoch überzeugt, daß sich bei einer solchen alle für eine chronische lymphatische Leukämie charakteristischen Befunde hätten erheben lassen.

Das erste Symptom, das den Patienten selbst auf seine Krankheit aufmerksam machte und ihn veranlaßte, sich in ärztliche Behandlung zu begeben, war der Prozeß an den Tonsillen. Der behandelnde Arzt konstatierte die schmierig belegten Ulcera und schickte den Patienten mit der Diagnose Plaut-Vincentsche Angina ins Krankenhaus. Aehnlich geht es den meisten akuten Leukämien und Agranulocytosen. Der Praktiker erkennt meist nur die lokale Affektion und hält sie für eine lacunäre Angina, Fuso-Spirillose oder Diphtherie, und übersieht die Allgemeinerkrankung, die dahinter steckt, weil er nicht darauf eingestellt ist, in solchen Fällen Blutuntersuchungen zu machen und vielleicht auch, weil ihm die verhältnismäßig seltenen Krankheitsbilder der akuten Leukämie und Agranulocytose nicht so geläufig sind. Die Häufigkeit dieser beiden Erkrankungen würde sicher zunehmen, wenn in allen Fällen von verdächtigen Prozessen in der Mundrachenhöhle, insbesondere von Nekrosenbildung, Blutbilder gemacht und damit auch alle Fälle, die an einer „postanginösen Sepsis" zugrunde gehen, unter ihrer richtigen Diagnose erfaßt würden. Die rechtzeitige richtige Diagnosestellung ist hier aber nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern hat auch einen eminent praktischen Wert, weil sie die Prognose und Therapie des Falles weitgehend beeinflußt. In erster Linie ist sie für die Zahnärzte von Bedeutung, zu denen solche Patienten oft zuerst gehen. Der Zahnarzt muß wissen, daß er diesen Krankheiten durch eine Zahnbehandlung nicht beikommen kann und daß er bei der Leukämie mit einer hämorrhagischen Diathese rechnen muß, die ihm jeden noch so kleinen chirurgischen Eingriff verbietet, weil sich daran eine tödliche Blutung anschließen kann.

Darüber, daß es sich in unserem Fall, wenigstens innerhalb der ersten Periode der Erkrankung, um eine akute Leukämie gehandelt hat, besteht wohl kein Zweifel. Den Begriff „akute Leukämie" gebrauche ich hier, wie ich ausdrücklich betonen möchte, als Benennung für ein Krankheitsbild, dessen Existenz allgemein anerkannt ist, und nicht als Ausdruck für irgendeine hypothetische ätiologische Einheit. Nach Herz gehören zum Symtomenkomplex der akuten Leukämie der akute, fieberhafte Beginn, die zunehmende

Kachexie und Anämie im Verein mit dem leukämischen Blutbefund, die Nekroßen in der Mundrachenhöhle, wie überhaupt im ganzen Verdauungstrakt, sowie endlich die hämorrhagische Diathese. Alle diese Symptome zeigte unser Patient, bis auf die hämorrhagische Diathese. Es waren weder Haut- und Schleimhautblutungen bei ihm zu konstatieren, noch war die Blutungszeit verlängert oder eine der für eine hämorrhagische Diathese obligaten Proben (Rumpel-Leede, Klopf- und Stichprobe) positiv. Das Einzige, was man nach dieser Richtung hin verwerten könnte, ist die Tatsache, daß die Abstoßung der Nekrosen unter großen Blutverlusten erfolgte. Wir wissen heute von der Agranulocytose her, daß sich Nekrosen selbst größter Ausmaße bilden und abstoßen können, ohne daß dabei ein Tropfen Blut fließt.

Den Ausschlag bei der Diagnosestellung gab das Blutbild, das in beiden Stadien der Erkrankung erheblich von einander differiert.

Das rote Blutbild zeigte beidesmal nichts Besonderes, nicht einmal Symptome einer sekundären Anämie.

Das weiße Blutbild innerhalb des ersten akuten Stadium ist ein sehr buntes. Es fällt bei der Betrachtung eines Blutausstriches sofort die starke Lymphocytose auf. Dabei handelt es sich aber nicht ausschließlich um normale kleine Lymphocyten, sondern es kommen auch eine Menge pathologischer Zellen vor, die sofort durch ihre Größe auffallen. Unter den 88% Lymphocyten finden sich 2% ausgesprochene Riederformen mit länglichem gebuchteten Kern und stark basophil gefärbtem Protoplasmasaum, und 9% ebenfalls sehr große Lymphocyten, die sich durch einen großen, schwächer gefärbten Kern und einen breiteren Protoplasmasaum auszeichnen, ohne daß sie deshalb als Monocyten angesehen werden mußten. Von letzteren habe ich typische Vertreter wohl beim Durchmustern, nicht aber beim Auszählen des Blutausstriches gesehen. Die größere Anzahl der kleinen Lymphocyten von der Größe etwa eines Erythrocyten zeigt pathologische Kernstrukturen. In dem dunkel gefärbten Kern finden sich straßenförmige Aufhellungen, die manchmal ausgesprochen radiär angeordnet sind, so daß das Bild von Radkernlymphocyten entsteht, wie wir sie bei Röteln zu sehen gewohnt sind. Der myeloische Anteil des Blutes besteht ausschließlich aus neutrophilen Segmentkernigen, die 9% der Gesamtleukocytenzahl ausmachen. Eosinophile habe ich nicht ge-

funden. Dagegen waren eine Anzahl von freien Kernen vorhanden, die für Leukämien charakteristisch sind und gerade bei der lymphatischen Form als sogenannte Gumprechtsche Kernschatten besonders häufig vorkommen. Stabförmige Einschlüsse, wie sie Auer beschrieben hat und die nur bei der akuten Leukämie vorkommen sollen, habe ich nicht gefunden. Dennoch ist das ganze Blutbild mit seiner Hyperlymphocytose und dem reichlichen Vorkommen großer pathologischer Lymphozyten typisch für eine akute lymphatische Leukämie.

Das Blutbild während des 2. Stadium weicht, wie schon, erwähnt, erheblich von dem eben geschilderten ab. Zuerst fällt auch wieder die starke Lymphocytose auf, jedoch bietet sich hier kein so buntes Bild dar, wie wir es oben beschrieben haben, sondern das überaus monotone Bild der chronischen lymphatischen Leukämie, in dem die kleinen Lymphocyten vorherrschen. Sie machen hier 88% des gesamten weißen Blutbildes aus, während nur 2% etwas größerer Lymphocyten vorkommen. Sonst finden sich noch 7% Polynucleäre und 3% Kernschatten.

Des Vergleiches halber stelle ich hier noch einmal die Differentialzählungen beider Blutbilder einander gegenüber.

	1.	2. Stadium
Polynucleäre	9%	7%
Eosinophile	0	+
Monocyten	+	+
Lymphocyten	88%	90%
davon:		
kleine	77%	88%
große	9%	2%
Riederformen	2%	
Kernschatten	3%	3%

Bei dem Blutbild des 2. Stadium habe ich auch eine Oxydasereaktion angestellt, deren Ausfall einwandfrei bewies, daß es sich bei den 2% großer pathologischer einkerniger Zellen um Abkömmlinge des lymphatischen Systems handelte. Ebenso wie das Blutbild spricht auch der Verlauf innerhalb des 2. Stadiums für eine chronische lymphatische Leukämie. Die Drüsenschwellungen am Halse, die ja seit 5 Jahren vor den Eintritt in das akute Stadium bestanden, waren in der halbjährigen Remissionsperiode stärker ge-

worden, neue in Achselhöhle und Leistenbeuge, sowie ein Milz- und Lebertumor waren neu aufgetreten. Der Patient hatte anfänglich Fieber, das aber rasch auf normale Temperaturen herunterging. Die linke Tonsille war stark vergrößert, also wahrscheinlich leukämisch infiltriert. Der auf ihr befindliche schmierige Belag braucht nicht unbedingt als Ausdruck von Nekrose aufgefaßt zu werden, und wenn es dennoch wirklich eine solche war, dann war es sicherlich bloß eine sehr oberflächliche, die sich auch in der Ausdehnung nicht im entferntesten mit den früheren Nekrosen messen konnte, deren Spuren noch deutlich sichtbar waren. Außerdem sind ja solche Nekrosen im Endstadium einer chronischen Leukämie durchaus nichts Ungewöhnliches. Die Lymphocytose im Blut war eine sehr erhebliche, auf die Röntgenbestrahlung erfolgte ein rapider Leukocytensturz, der den letalen Ausgang sicher noch beschleunigte. Nochmalige Salvarsangaben blieben, wie es bei dem veränderten Krankheitsbild und dem desolaten Zustand des Patienten nicht anders zu erwarten war, ohne Erfolg.

Das Syndrom der akuten Leukämie hat es den unbefangenen Beobachtern von jeher wahrscheinlich gemacht, daß es sich im Grunde dabei um eine Infektionskrankheit handele. Ebstein schon hielt diese Wahrscheinlichkeit für eine an die Wirklichkeit grenzende. Man hat natürlich die therapeutischen Konsequenzen daraus gezogen und an den Patienten alle Medikamente ausprobiert, die wir sonst gegen Infektionen geben. Der Erfolg war nicht gerade ein sehr ermutigender, die Patienten starben nach wie vor nach kurzer Zeit an ihrem Leiden. Man hat dann auch zu einem unseren stärksten bakteriziden Mittel gegriffen, dem Salvarsan, das ja bekanntlich nicht nur Spirillenerkrankungen, wie Lues, Frambösie und Plaut-Vincent, sondern auch andere Infektionen, z. B. Malaria, Lungengangrän und vielleicht auch die perniciöse Anämie, energisch zu beeinflussen vermag. Daß die Wirkung dieses Mittels bei akuter Leukämie eine wechselnde ist, liegt vielleicht daran, daß die Aetiologie der einzelnen Fälle trotz äußerer Aehnlichkeit des Krankheitsbildes eine verschiedenartige ist. Nur so lassen sich die zahlreichen früheren Mißerfolge der Salvarsanbehandlung erklären, die diese Therapie in Mißkredit zu bringen drohten. Die ersten einwandfreien Erfolge an zwei Fällen von akuter Leukämie konnten Petren und Odin 1924 veröffentlichen. Bei ihrem ersten

Fall handelt es sich um ein 17jähriges Mädchen, das als Diphtherie eingeliefert wurde, eine ausgesprochene hämorrhagische Diathese und am 8. Krankheitstage eine Leukocytose von 96 200 mit 95% Lymphocyten aufwies. Es erhielt im ganzen 7,6 gr Neosalvarsan. Nach 2 Monaten war die Leukocytenzahl auf 9600 mit 26% Lymphocyten abgesunken und das Kind klinisch geheilt. Wieder 7 Monate später wurde das Kind mit Fieber und einer Gingivitis ohne Nekrosen aufgenommen. Im Blut fanden sich 4800 Leukocyten, darunter 42% Lymphoblasten (?), aber sonst weder Lymphdrüsenschwellungen noch Milztumor. Kurz darauf erfolgte der Exitus an Aspirationspneumonie. Bei der Sektion fanden sich in Lymphknoten, Milz und Leber zahlreiche oxydasehaltige Zellen. Also waren die scheinbaren Lymphoblasten offenbar Myeloblasten gewesen, und es handelte sich infolgedessen um eine Myeloblastenleukämie.

Der 2. Fall war ein 48jähriger Mann, bei dem 1915 offenbar fälschlicherweise die Diagnose Banti gestellt und die Milz exstirpiert worden war. Seit 1921 litt er an einem Empyem der rechten Kieferhöhle und eitriger Rhinitis. Im September 1922 trat ein bullöses Exanthem an den Fingern und am After, eine Gingivitis und anschließend Nekrosen am Unterkiefer mit Schwellung der submaxillaren Lymphdrüsen auf. Im Blute damals 7000 Leukocyten mit 64% Lymphocyten. Im Oktober bildeten sich Nekrosen auch an der Gingiva, die Leukocyten stiegen auf 11 800, die Lymphocyten auf 66%, darunter 13% große Formen. Es traten allgemeine Drüsenschwellungen und ein Lebertumor auf, dabei leichtes Fieber. Der Patient erhielt dann insgesamt 6,45 gr Neosalvarsan, worauf die Leukocyten wieder auf 3000 mit 81% Lymphocyten abfielen. Im Januar 1924 mußte eine Sequestrotomie am Unterkiefer vorgenommen werden, die der Patient gut überstand. Im Mai traten eine Nephritis, Pleuritis und Pericarditis hinzu, die aber bald wieder abheilten. Im Juli zeigte sich erneut eine Gingivitis mit Nekrosen, die durch 3,0 gr. Neosalvarsan zum Abheilen gebracht wurden. Der Patient wurde im Oktober geheilt entlassen. Ueber sein weiteres Schicksal ist nichts bekannt.

Fassen wir kurz zusammen, so handelt es sich bei den beiden Fällen von Petren und Odin um

1. eine akute myeloische Leukämie, die durch Neosalvarsan klinisch zur Besserung gebracht wurde, erst nach 7 Monaten rezidivierte und infolge einer Komplikation ad exitum führte.

2. Eine chronische lymphatische Leukämie, die zweimal exacerbierte und beide Male durch Salvarsan in ein latentes chronisches Stadium zurückgeführt wurde. Trotz der gleichzeitig bestehenden Nebenhöhleneiterung und des Auftretens typisch septischer Komplikationen wie Nephritis, Pleuritis und Pericarditis glauben die Verfasser eine Sepsis ausschließen zu können, da der Patient in den Intervallen fieberfrei war.

Der nächste, der die Ergebnisse Petrens und Odins bestätigen konnte, war K. J. Hoffmann. Er konnte einen Fall ambulant beobachten, der mit hämorrhagischer Diathese und septischem Fieber einherging. Im Blut fanden sich reichlich Myelocyten und Myeloblasten. Nach 1,35 Neosalvarsan erholte sich der Patient binnen 4 Wochen und zeigte auch wieder ein normales Blutbild. Nach 9 Wochen trat ein Rezidiv auf. Diesmal wurde kein Salvarsan gespritzt und Patient kam ad exitum. Bei seinem 2. Fall handelt es sich um eine 44jährige Frau, die seit 9 Monaten Drüsenschwellungen links am Unterkiefer hatte.

Sie wurde fast moribund eingeliefert. Die Leukocyten stiegen innerhalb von 8 Tagen von 32 000 auf 89 000, die Lymphocyten von 89 auf 92%. Es wurden insgesamt 1,8 gr. Neosalvarsan gegeben, worauf die Leukocyten auf 14 200, die Lymphocyten auf 88% sanken.

Einen letzten von Curschmann beobachteten Fall erwähnt Neidhard (Strahlentherapie Bd. 16). Es handelte sich um eine akute subleukämische Lymphämie, die unter der Diagnose Plaut-Vincent ging, also offenbar auch Tonsillarnekrosen hatte, und durch Neosalvarsan zu einer langen Remission gelangte.

Diese Fälle, an die sich der von uns beobachtete eng anschließt, beweisen den hohen therapeutischen Wert des Salvarsans bei der akuten Leukämie. Durch eine einmalige Kur gelang es in allen Fällen nicht nur, das Blutbild für längere Zeit auf eine annähernd normale Formel zurückzubringen, sondern auch die Nebensymptome, in besonders frappanter Weise die Nekrosen in der Mund-Rachenhöhle, zum Verschwinden zu bringen. Wenn eine endgültige Heilung bisher auch noch nicht gelungen ist, so sind die Patienten doch wenigstens für mindestens ein halbes Jahr wieder einer weitgehenden Besserung zugeführt worden. Diese Tatsache verpflichtet uns dazu, in Zukunft bei jeder akuten Leukämie eine

Salvarsankur durchzuführen, um so mehr, als bis jetzt jede andere Therapie versagt hat.

Einzig diskutabel ist daneben noch die Röntgenbestrahlung, die ja bei der chronischen Leukämie die Methode der Wahl ist. Bei der akuten Leukämie ist sie aber, wie Neidhard ausführt (Strahlentherapie Bd. 16) viel riskanter, weil die Empfindlichkeit gegen Röntgenstrahlen eine größere ist. Man muß darum mit der Dosierung auch vorsichtiger sein. Zu einem Einschleichen mit kleinen Dosen ist aber bei der rasch verlaufenden akuten Leukämie keine Zeit. Außerdem pflegt infolge der Bestrahlung ein steiler Leukocytensturz einzutreten, an den sich bald ein Wiederanstieg anschließt. Das Allgemeinbefinden wird durch die Bestrahlung allein bei akuten Fällen überhaupt nicht gebessert. Das ist ein Grund wehr, sich bei der akuten Leukämie nicht auf die Röntgenbestrahlung zu verlassen, sondern womöglich gänzlich auf eine solche zu verzichten und gleich mit der Salvarsantherapie zu beginnen.

Ueber die Aetiologie der akuten Leukämie gehen, wie ich schon erwähnte, die Meinungen sehr auseinander. Banti hat eine Geschwulsttheorie aufgestellt, wobei er unter Geschwulst das versteht, was wir heute mit Gewächs bezeichnen. Eine chronische Leukämie mag man immerhin als geschwulstartige Wucherung bezeichnen, bei der akuten Leukämie aber läßt dieser Vergleich im Stich. Wenigstens kennen wir keine andere Art von Gewächs, das so foudroyante Krankheitserscheinungen auslösen könnte. Wenn wir schon die Ursache innerhalb des hämatopoetischen Apparates selbst suchen wollen, so wählen wir lieber die Bezeichnung „Systemerkrankung", die auch den meisten Autoren geläufig ist. Ziegler z. B. hält für die Ursache dieser Systemerkrankung eine Gleichgewichtsstörung innerhalb des Systems, d. h. in diesem Falle, innerhalb des hämatopoetischen Apparates. Das ist aber eine Erklärung, die nicht nur für die Leukämie, sondern für eine Reihe anderer Blutkrankheiten paßt. Außerdem kann sie nicht Anspruch darauf erheben, als ätiologische Theorie zu gelten. Sie ist bestenfalls eine genetische, denn sie befaßt sich nur mit dem „wie", nicht mit dem „warum" der Erkrankung. Daß man die akute Leukämie mit der chronischen auf eine Stufe gestellt hat, ist selbstverständlich, denn wir finden bei beiden ein leukämisches Blutbild mit den

dementsprechenden Veränderungen im hämatopoetischen System. Fränkel verglich das Verhältnis zwischen den beiden genannten Krankheiten mit dem zwischen chronischer und miliarer Tuberkulose. Auch Nägeli zieht weitgehende Parallelen zwischen der akuten und chronischen Form und nimmt für die akute Leukämie keine anderen ätiologischen Noxen (nämlich Störungen der inneren Sekretion) an, die nicht auch für die chronische in Betracht kommen könnten. Insbesondere lehnt er die Infektionstheorie ab. Letztere hat heute die meisten Anhänger, was nicht weiter Wunder nehmen darf, denn vieles im Symtomenkomplex der akuten Leukämie spricht doch für eine Infektion. Als dann wirklich aus dem Blute akut Leukämischer in einer größeren Reihe von Fällen Strepto- und Staphylococcen und andere ubiquitäre Erreger gezüchtet werden konnten, schien die ätiologische Rolle, die der Infekt spielt, bewiesen zu sein. Nur über die Wertung der Bakterienbefunde war man sich noch nicht ganz einig. Hinterberger hielt die Ulcera in der Mundrachenhöhle für Primäraffekte, die den Eintrittspforten der Bakterien entsprächen. Er stellte sich den Infektionsmechanismus ähnlich wie bei der Lues vor. Askanazy wies aber dann auf Grund eingehender mikroskopischer Studien nach, daß diese Ulcera nichts Primäres sind, sondern erst sekundär durch gangränösen Zerfall schon vorher bestehender myeloischer bezw. lymphomatöser Infiltrationen der Mundrachenschleimhaut und Tonsillen entstehen. Sicher sind diese Ulcera auch die Eintrittspforten der im Blut nachweisbaren Bakterien, aber nicht im Hinterbergerschen Sinne. Da es sich immer um unspezifische Bakterien handelte, wie sie immer im Mund und Rachen auch jedes Gesunden vorkommen, wo sie nur infolge des Intaktseins der Schleimhäute nicht in die Blutbahn übertreten können, so sah man sich genötigt, ihre ätiologische Rolle etwas einzuschränken, und mißt ihnen jetzt nur mehr eine sekundäre Bedeutung zu.

Selbstverständlich hat man auch an einen spezifischen Erreger gedacht und nach ihm gesucht. Löwit glaubte schon, ihn gefunden zu haben. Es gelang ihm angeblich, im Blute seiner akuten Leukämiekranken, selbst noch im Leichenblut, eine Amöbe nachzuweisen, die er Hämamoeba leucämiae vivax nannte. Dieser Nachweis gelang konstant am frischen Präparat. Die Amöbe ließ sich auch auf Tiere und weiter von Tier zu Tier übertragen und rief jedesmal

bei den infizierten Tieren ein leukämieartiges Krankheitsbild hervor. Es schienen also alle Kochschen Postulate erfüllt zu sein. Trotzdem müssen die Forschungsergebnisse Löwits auf einem Irrtum beruht haben, denn bis heute fehlt noch die Bestätigung seines Befundes. Daß es dennoch ein spezifisch leukämisches Virus gibt, beweisen die Versuche Ellermanns und Bangs. Bei Hühnern kommt nämlich gar nicht so selten spontan eine leukämieartige Erkrankung vor, die manche Autoren allerdings als durch eine Tuberkulose bedingt ansehen, die gelegentlich auch in Kombination mit der zuerst genannten Erkrankung vorkommt. Den genannten beiden Forschern gelang es, diese spontan vorkommende Krankheit auf gesunde Tiere zu übertragen, indem sie diesen eine Emulsion von leukämischen Organen oder einfach verdünntes Leukämieblut intravenös einspritzen. Bei den so geimpften Tieren trat nach einer bestimmten Inkubationszeit auch eine Leukämie auf, die sich auf dieselbe Weise auf andere gesunde Tiere weiter übertragen ließ. Die Uebertragung gelang auch, wenn das zu verimpfende Material vorher durch Berkefeld-Kerzen filtriert wurde. Das in Frage kommende Virus ist also offenbar ein ultravisibles. Die Versuchsreihen von Ellermann und Bang sind groß genug, um Zufallsbefunde ausschließen zu können. Außerdem haben Hirschfeld und Jacobi die Uebertragungsversuche wiederholt und sind dabei zu denselben Resultaten gekommen. Schridde behauptet allerdings, daß er ihm gelungen sei, leukämieartige Krankheitsbilder bei Hühnern auch durch Verimpfung von Organemulsionen völlig gesunder Tiere hervorzurufen. Wie dem auch sei, es besteht die große Wahrscheinlichkeit, daß es beim Geflügel eine übertragbare Leukämie giebt, die an ein ultravisibles Virus gebunden ist. Es ist nur die Frage, wieweit wir berechtigt sind, Parallelen zwischen der Geflügelleukämie und menschlicher Leukämie zu ziehen. Selbstverständlich ist oft genug der Versuch gemacht worden, durch Ueberimpfung von Leukämikerblut auf Tiere bei letzteren eine Leukämie hervorzurufen. Diese Versuche waren alle ohne Erfolg. Für die Möglichkeit einer Uebertragung von Mensch auf Mensch schien ein von Obrastzow veröffentlichter, oft zitierter Fall zu sprechen. Es handelte sich um einen Feldscher, der einen akut Leukämischen bis zu dessen Tode gepflegt hatte und kurze Zeit darauf an derselben Krankheit erkrankte und starb.

Der nächstliegendste Gedankengang war es, die akute Leukämie für eine durch eine sekundäre Infektion mit einem unspezifischen Erreger in ein akutes Stadium überführte chronische Leukämie zu halten. Gegen diese durch ihre Einfachheit bestechende Theorie spricht die immer wieder gemachte Erfahrung, daß eine chronische Leukämie durch einen interkurrenten Infekt eher zu einer Remission als zu einer Exacerbation gebracht wird. Es steht allerdings außer jedem Zweifel, daß ein Uebergang von einer chronischen Leukämie in eine akute möglich ist. Van der Wey, der sich mit dieser Frage eingehend beschäftigt hat, hat einen solchen Uebergang an einer Reihe von Fällen beschrieben. Besonders häufig kommt das bei der lymphatischen Leukämie vor, so auch bei einigen der oben geschilderten Fälle. Letztere beweisen auch, daß, offenbar unter dem Einfluß des Salvarsans, umgekehrt eine akute Leukämie wieder in ein chronisches Stadium überführt werden kann. Bei der akuten lymphatischen Leukämie ist es fast die Regel, daß schon Jahre vor dem Ausbruch des Leidens Drüsenschwellungen bestehen, die langsam an Größe und Ausdehnung zunehmen und so den Patienten selbst zum Bewußtsein kommen. Der akuten lymphatischen Leukämie scheint also ein latentes chronisches Stadium vorauszugehen. Wie sich innerhalb desselben das Blutbild verhält, ist unbekannt, denn die Patienten fühlen sich ja nicht krank und gehen deshalb auch nicht zum Arzt. Ziegler zweifelt aus obigem Grunde an der Existenzberechtigung der akuten lymphatischen Leukämie. Nägeli, der ja ein Gegner der Infektionstheorie ist und die akute Leukämie der chronischen angliedern möchte, verlangt, daß einer akuten Leukämie ein aleukämisches oder mindestens subleukämisches Stadium voranginge, wenn die Diagnose zu Recht bestehen solle. Sei diese Forderung nicht erfüllt, so handelte es sich eben um eine latente chronische Leukämie, die plötzlich manifest geworden sei. An und für sich ist die genannte Forderung berechtigt, wird aber in der Praxis nur selten erfüllt werden können, denn Blutbilder werden eben bloß an Kranken gemacht. Bisher ist auch nur ein einziger solcher Fall bekannt geworden, wo bei einem akuten Leukämiker aus einem anderen Grunde jahrelang vorher das Blutbild kontrolliert worden war. Andrerseits schließt die Diagnosestellung „akute Leukämie“ durchaus nicht die Möglichkeit aus, daß es sich dabei um ein akutes Stadium einer sonst chro-

nischen Krankheit handelt. Wir haben auch bei der Festlegung des Begriffes „akute Leukämie“ diese Möglichkeit offen gelassen.

Es fragt sich also, welche Schädlichkeit imstande ist, eine chronische Leukämie in ein akutes Stadium zu überführen. Die Infektion kann es aus dem oben erwähnten Grunde nicht sein, sie spielt nur eine sekundäre Rolle. Auf diese Frage geben die über die Aetiologie der akuten Leukämie aufgestellten Theorien keine befriedigende Antwort. Sie nehmen für diesen Fall eine unbekannte hypothetische Noxe in Anspruch und beschäftigen sich im übrigen mit der akuten myeloischen Leukämie, bei der ein solches latentes und chronisches Vorstadium offenbar nicht vorkommt.

Alle aufgestellten Theorien zerlegen die wirksame Ursache in zwei Komponenten, eine prädisponierende und eine auslösende. Als letztere fungiert meist die Infektion.

Lüdke hielt die Anämie für ein disponierendes Moment. Aus diesem Gesichtspunkt heraus machte er Affen durch chronische Vergiftung mit Pyrodin anämisch, infizierte sie dann mit Coccenbakterien und erzielte damit auch leukämieartige Blutveränderungen.

Andere Autoren, so besonders Herz, sahen die Disposition in einem Status thymico-lymphaticus. Reimann hat eine Serie von 9 Fällen von akuter Leukämie zusammengestellt, bei denen autoptisch eine Thymus persistens konstatiert wurde. Da eine Thymus bei der Sektion, wenn nicht ein besonderes Interesse vorliegt, leicht übersehen zu werden pflegt, dürfte sich diese Zahl wohl vergrößern lassen.

Es werden auch Korrelationstörungen im hämatopoetischen Apparat selbst als disponierender Faktor angeschuldigt.

Domarus vertritt den umgekehrten Standpunkt. Er hält die Infektion für etwas Primäres und glaubt, daß sie den hämatopoetischen Apparat derartig vorbereiten kann, daß eine später einwirkende hypothetische Noxe ihn zu einer leukämischen Wucherung zu veranlassen vermag. Denselben Vorgang nimmt Türk für die Agranulocytose an.

Den extremsten Standpunkt nimmt Sternberg ein. Er möchte am liebsten den Ausdruck „akute Leukämie“ streichen, weil er ihn für irreführend hält. Seiner Meinung nach ist alles das, was unter

diesem Namen geht, nichts als eine Sepsis mit einer eigenartigen Reaktion des hämatopoetischen Apparates.

Daß im Anschluß an Infekte leukämieähnliche Blutbilder auftreten können, ist bekannt. Hirschfeld-Koth haben bei Appendicitis Leukocytenzahlen bis zu 60 000, Arneth bei anderen Infekten sogar bis zu 110 000 beobachtet. Bei solchen Hyperleukocytosen findet sich regelmäßig auch eine mehr oder weniger ausgesprochene Linksverschiebung, so daß es manchmal schwer zu entscheiden ist, ob eine einfache Leukocytose oder eine echte Leukämie vorliegt. Nach Jagie und Schiffner ist diese Trennung bei hochgradiger Lymphocytose einfach unmöglich. Es gibt auch Individuen, die auf Infekte, selbst solche verschiedenartiger Natur, regelmäßig mit einer Lymphocytose statt mit einer Leukocytose reagieren. Marchand hat zuerst auf diese Tatsache aufmerksam gemacht. Er stellte an einer Reihe von Fällen fest, daß sich unter dem Einfluß bekannter Infektionserreger Störungen an den Bildungsstätten der Leukocyten entwickeln können, die zu einer Lymphocytose, Drüsenschwellung und Milztumor, in seltenen Fällen auch zu einer erheblichen Verminderung der Polymorphkernigen, also zu einer Agranulocytose, führen können. Cabot bestätigte diese Tatsache, glaubte aber nicht, daß sich diese Lymphocytose bis zur lymphatischen Leukämie steigern könnte. Pribram und Stein hingegen bejahen diese Möglichkeit und halten die akute Leukämie für einen Grenzfall, bei dem die leukocytären Schutzkräfte des Körpers im Verhältnis zur Wirkung des infizierenden Bakterienstammes vollständig ungenügend sind. Ihrer Meinung nach muß es auch Uebergangsfälle geben, wo bei einem leukämieähnlichen Blutbild dennoch die leukocytären Schutzkräfte einer leichten Sepsis Herr werden können, d. h,. die in Heilung übergehen. Als solche Uebergangsfälle können wir die oben geschilderten Fälle betrachten. Für diese Auffassung spricht auch die Tatsache, daß unter der Salvarsantherapie eine Heilung eingetreten ist. Wir müssen uns den Vorgang ungefähr so vorstellen, daß die Wirkung des Salvarsans die für sich allein nicht mehr ganz ausreichenden Schutzkräfte des Organismus in Stand gesetzt hat, dennoch der septischen Infektion Herr zu werden.

Wie wir uns den Wirkungsmechanismus des Salvarsans in unserem Falle vorzustellen haben, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Eine direkte bakterizide Wirkung auf die bei akuter Leukämie oft nachgewiesenen ubiquitären Erreger kommt nicht in Frage, denn das Salvarsan erweist sich in Fällen von gewöhnlicher Sepsis, die doch durch eben dieselben Erreger hervorgerufen wird, als völlig wirkungslos. In vitro verhält es sich ebenso. Wir müßten also, wenn wir die Salvarsanwirkung bei der akuten Leukämie als eine bakterizide ansehen wollten, für diese Krankheit den Spirochaeten nahestehende Erreger verantwortlich machen, denn nur gegenüber solchen kommt eine bakterizide Wirkung des Salvarsans in vollstem Ausmaße zur Geltung. Wahrscheinlicher ist es allerdings, daß wir die genannte Wirkung als eine indirekte auffassen müssen, indem nämlich das Salvarsan die Körperzellen beeinflußt, und diese dann durch die Produktion gewisser Stoffe die Krankheitserreger angreifen. So stellen sich Uhlenhuth und seine Schule auch die Wirkung des Salvarsans gegenüber der Lues vor. Nach seiner Ansicht werden die Bedingungen für das Verschwinden der Parasiten aus dem Blute bei der Behandlung mit aromatischen Arsenikalien erst im Organismus geschaffen. Für die Beurteilung, worin diese Bedingungen bestehen, reichen unsere Kenntnisse von der pharmakologischen Wirkung dieser Substanzen noch nicht aus. Wenn es uns aber nicht gelingt, einen Vorgang zu analysieren, der sich zwischen zwei bekannten Größen abspielt, dann sind wir um so weniger berechtigt, bei einem ähnlichen Vorgange, der sich zwischen einer bekannten und einer unbekannten Größe abspielt, aus der Aehnlichkeit des Vorganges Rückschlüsse auf die unbekannte Größe zu ziehen. Das heißt in unserem Falle, wir sind nicht berechtigt, auf die Tatsache, daß sich das Salvarsan bei der akuten Leukämie als höchst wirksam erweist, eine parasitäre Theorie von der Aetiologie dieser Erkrankung aufzubauen. Wir können höchstens von einer Wahrscheinlichkeit reden, da alle anderen Erkrankungen, bei denen das Salvarsan einen ähnlichen therapeutischen Effekt hat, parasitärer Natur sind.

Literatur.

Askanazy: Ueber akute L. und ihre Bez. zu geschwürigen Proz. im Verdauungskanal. Virch. Arch. Bd. 137. pg.. 1. 1894.

Bargetzky: Ueber leukämische Veränderungen in der Mundhöhle. Diss. Zürich 1921.

Cabot: The lymphocythosis of infection. pg. 335. Am. journ. of the med. science 1917.

Descastello: Akute L. und Sepsis. Wiener Arch. f. i. Med.. Bd. 11. pg. 217.

Domarus: Methodik der Blutuntersuchung. Berlin 1921.

Ebstein: Ueber akute L. und Pseudol. D. Arch. f. kl. Med. Bd. 44.

Ellermann und **Bang:** Die übertragbare Hühnerleukose, Brln. 1918.

Eppenstein: Akute L. und Streptococcensepsis, D. med. Wschr. 1907. pg. 1984.

Erb jun.: Sept. Erkrank. und akute L. D. med. Wschr. 1907. pg. 833.

Fränkel: Ueber akute L. D. med. Wschr. 1895. Nr. 39 bis 43.

Friedreich: Akute L. Virch. Arch. Bd. 12, pg. 37, 1857.

Herz, Albert: Akute L. in Kraus-Brugsch: Spez. Path. und Ther. 1920.

Hinterberger: 1 Fall von akuter L. D. Arch. f. kl. Med. Bd. 48. pg. 324.

Hirsch, C.: Zur vergl. Path. der L. D. med. Wschr. Jg. 51. pg. 1475.

Hirschfeld-Jacobi: Zur Kenntnis der übertragbaren Hühnerl. B. kl. Wschr. 1909, Nr. 4. Uebertragungsvers. mit Hühnerl. Ztschr. f. kl. Med. 69. Uebertragbare Hühnerl. und ihre Unabhängigkeit von der Hühnertuberkulose. Ztschr. f. kl. Med. Bd. 75.

Hirschfeld-Koth: Ueber abnorm hohe Lymphocytose bei schweren Infektionen. D. med. Wschr. 1907. pg. 1253.

Hoffmann, K. J.: Zur Salvarsanbehandlung der L. Ther. d. Gegenwart. Jg. 66. pg. 276.

Holler: Pathogenese der L. etc. Wiener med. Wschr. Jg. 73. Nr. 28.

Jagie und **Schiffner:** Ueber lymphatische Reaktion. W. med. Wschr. 1920.

Löwit: Zur Pathogenese der L. Int. Zentralblatt 1899, Nr. 18. pg. 465.

Lüdke: Untersuchung über die Entstehung von akuten L. D. med. Wschr. Jg. 46. pg. 345.

Marchand: Ueber ungewöhnlich starke Lymphocytose im Anschluß an Infektionen. D. Arch. f. kl. Med. 1913. Bd. 110. pg. 359.

Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1923.

Neidhard: Zur Frage der Therapie der akuten L. Strahlenther. Bd .16.

Pappenheim. Ztschr. f. kl. Med. 1900. Bd. 39. pg. 171.

Petren und **Odin:** Zur Wirkung des Neosalvarsans bei akuter L. Ther. d. Gegenwart. Bd. 66. pg. 6.

Pribram und **Stein:** Ueber die Reaktion der leukopoetischen Organe von Lymphatikern auf Infekte. Wiener kl. Wschr. 1913. pg. 201.

Obrastzow: 2 Fälle von akuter L. D. med. Wschr. 1890. pg. 1150.

Reimann: 1 Fall von akuter L. mit Thymustumor. Wiener kl. Wschr. 1899. pg. 967.

Schridde: Gibt es eine infektiöse Aetiologie der L.? Ref. D. med. Wschr. Wschr. 1909. Nr. 6.

Sternberg: Ueber akute L. Ref. Folia haemat. 1912. pg. 264. Wiener kl. Wschr. Jg. 33. pg. 553.

Teichmüller: Ueber Versuche der Uebertragung der L. lienalis auf das Meerschweinchen. D. Arch. f. kl. Med. Bd. 62. pg. 564.

Türk: Bez. zwischen akuter L. und Infektionskrankh. Ges. f. i. Med. Wien. 1909. pg. 89.

— Septische Erkrank. bei Verkümmerung des Granulocytensystems. Wiener kl. Wschr. 1907. pg. 157.

Van der Wey: D. Arch. f. kl. Med. Bd. 57. pg. 287.

Ziegler: Experimente und Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden L. Jena 1906.

Lebenslauf.

Ich, Hellmut Paul Otto Bertheau, wurde am 24. Juni 1904 als ältester Sohn des Oberregierungsrates Paul Bertheau und seiner Ehefrau Eva, geborene Harrassowitz, in Pulverfabrik bei Hanau in der Provinz Hessen-Nassau geboren. Ich bin preußischer Staatsangehörigkeit und evangelischen Glaubens. Ich besuchte eine private Vorschule in Straßburg im Elsaß und anschließend das dortige Lyzeum. 1918 mußten meine Eltern Straßburg verlassen. Ich genoß vorübergehend Privatunterricht in Göttingen und besuchte von 1919 an das Schillerrealgymnasium in Charlottenburg, an dem ich Michaelis 1922 das Abiturium bestand. Mit Ausnahme eines vorklinischen Semesters, das ich in München verbrachte, habe ich meinen medizinischen Studien an der Berliner Universität obgelegen, wo ich im Sommer 1925 das ärztliche Vorexamen und im Januar 1928 das ärztliche Staatsexamen bestand. Den vorschriftsgemäß der inneren Medizin zu widmenden Teil des praktischen Jahres habe ich als Medizinalpraktikant an der zweiten inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Westend verbracht, deren dirigierender Arzt, Herr Chefarzt Dr. Werner Schultz mir liebenswürdigerweise dieser Arbeit zugrundeliegenden Krankheitsfall zur Veröffentlichung überließ und mich während der Verfertigung der Arbeit mit Rat und Tat unterstützte, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.